

ANÁLISIS DE LA RESPUESTA CUANTAL:
ACCIÓN CONJUNTA DE TÓXICOS EN HUEVOS
DE *CERATITIS CAPITATA* WIED.

(Dipt.: Trypetidae)

POR

M. MUÑIZ Y A. GIL

Publicado en «GRAELLSIA», REVISTA DE ENTOMÓLOGOS IBÉRICOS
(Tomos XXXV-XXXVI, 1979-1980, págs. 103 - 127)

3 de abril de 1981

INSTITUTO ESPAÑOL DE ENTOMOLOGÍA
MADRID

ANÁLISIS DE LA RESPUESTA CUANTAL: ACCIÓN CONJUNTA DE TÓXICOS EN HUEVOS DE *CERATITIS CAPITATA* WIED.

(DIPT.: TRYPETIDAE)

POR

M. MUÑIZ Y A. GIL

INTRODUCCIÓN.

El presente trabajo desarrolla un método para el tratamiento automático de la información que se obtiene al estudiar la acción conjunta de tóxicos en el campo de la Biología experimental. Concretamente, en el Instituto Español de Entomología del C. S. I. C. se están llevando a cabo investigaciones básicas con *Ceratitis capitata* WIED., alimentando las larvas en medios que contienen un agente mutagénico o quimioesterilizante y sometiendo las pupas resultantes a dosis subesterilizantes de radiación γ , cuando faltan de veinticuatro a cuarenta y ocho horas para la emergencia de los adultos, con el fin de disminuir las dosis usuales de radiación, que afectan notablemente a la competitividad sexual de los machos tratados (Muñiz y Rey, 1979).

Al tratar de comparar la acción de distintos productos tóxicos sobre un lote de individuos, es difícil valorar las respuestas en términos absolutos, sobre todo teniendo en cuenta la variabilidad en los niveles de tolerancia. La investigación biológica ha generalizado el método de comparar las diferencias de toxicidad entre los distintos componentes, respecto de uno de ellos: más aún, cualquier intento que se haga en este sentido exige conocer el comportamiento de los tóxicos en la mezcla (FINNEY, 1971).

Nosotros hemos adoptado el criterio de que todos los agentes que intervienen en los experimentos —incluso la mezcla— tengan distribuciones de tolerancias con varianzas iguales, o casi iguales, lo que en el lenguaje del análisis de probits equivale a considerar rectas de regresión paralelas

1. DOSIS Y POTENCIA RELATIVAS.

Si suponemos dos tratamientos de forma que sus series de respuesta dan lugar a rectas de probits paralelas,

$$y_1 = \bar{y}_1 + b(x_1 - \bar{x}_1), \quad y_2 = \bar{y}_2 + b(x_2 - \bar{x}_2)$$

hay una diferencia constante entre las dosis que producen la misma proporción de respuesta. Elijiendo al primer tóxico como patrón, esa constante M_2 se llama *dosis relativa* del segundo tóxico respecto del primero, y se define por la cantidad de

dosís que hay que sumar a x_2 para obtener x_1 (x_1 , x_2 dosís logarítmicas equitóxicas)

$$x_1 = x_2 + M_2.$$

Se determina igualando los segundos miembros de las ecuaciones de probits

$$M_2 = x_1 - x_2 = \bar{x}_1 - \bar{x}_2 - \frac{\bar{y}_1 - \bar{y}_2}{b} \quad (1.1)$$

Por otro lado, si se considera M_2 como una variable aleatoria, su varianza puede expresarse en función de las varianzas de las dosís logarítmicas x_1 y x_2 (*). Para estimarla proponemos la siguiente fórmula

$$\widehat{\text{Var}}(M_2) = \frac{1}{b^2} \left\{ \widehat{\text{Var}}(\bar{y}_1) + \widehat{\text{Var}}(\bar{y}_2) + (M_2 + \bar{x}_2 - \bar{x}_1)^2 \cdot \widehat{\text{Var}}(b) - \right. \\ \left. - 2 \cdot \sqrt{\widehat{\text{Var}}(\bar{y}_1) \cdot [\widehat{\text{Var}}(\bar{y}_2) + (M_2 + \bar{x}_2 - \bar{x}_1)^2 \cdot \widehat{\text{Var}}(b)]} \right\} \quad (1.2)$$

cuya mayor ventaja es la de ser válida incluso en las situaciones más desfavorables, de respuestas muy irregulares, esto es, cuando la heterogeneidad es significativa. En estos casos FINNEY utiliza el cuadrado medio de la heterogeneidad como factor de corrección de las varianzas (FINNEY, 1971).

Definiendo la *potencia relativa* ρ_2 , del segundo estímulo respecto del primero, como el cociente $\frac{\lambda_1}{\lambda_2}$ de dosís efectivas equitóxicas ($\lambda_i = \log_{10} x_i$, $i = 1, 2$), de las igualdades

$$\log_{10} \rho_2 = \log_{10} \lambda_1 - \log_{10} \lambda_2 = x_1 - x_2 = M_2$$

se deduce

$$\rho_2 = 10^{M_2} \quad (1.3)$$

La varianza de la potencia relativa se estima en función de la varianza de la dosís relativa, empleando la fórmula de los incrementos finitos del Cálculo Infinitesimal:

$$\widehat{\text{Var}}(\rho_2) = (10^{M_2} \cdot \log 10)^2 \cdot \widehat{\text{Var}}(M_2) \quad (1.4)$$

Los errores estándar que se derivan de (1.2) y de (1.4) pueden utilizarse para asignar intervalos fiduciales a M_2 y a ρ_2 , respectivamente.

(*) En la ecuación de probits

$$y = \bar{y} + b(x - \bar{x}) \quad (\bar{x}, \text{ dosís ponderada})$$

la varianza de la dosís x se estima con la fórmula

$$\widehat{\text{Var}}(x) = \frac{1}{b^2} \left[\widehat{\text{Var}}(\bar{y}) + (x - \bar{x})^2 \widehat{\text{Var}}(b) \right]$$

2. HIPÓTESIS DE PARALELISMO.

Para fijar ideas partiremos de rectas provisionales de probits, correspondientes a dos productos tóxicos y a su mezcla. Aun cuando por comparación directa se llegue a aceptar un cierto grado de paralelismo entre las tres rectas, es improbable que tengan una pendiente común. Para conseguirlo será necesario *recalcular* las ecuaciones de probits con la condición, claro está, de que no difieran mucho de las provisionales. El contraste se hace mediante un test de significación, comparando la suma de las heterogeneidades de las tres series —obtenidas en las soluciones provisionales—, con una heterogeneidad *total*, resultante de combinar aquéllas.

Si llamamos

$$\begin{aligned} jS_{xx} &= \sum_i n_i w_i (x_i - \bar{x})^2 \\ jS_{xy} &= \sum_i n_i w_i (x_i - \bar{x}) (y_i - \bar{y}) \\ jS_{yy} &= \sum_i n_i w_i (y_i - \bar{y})^2 \end{aligned}$$

a las sumas del último ciclo de cálculo, correspondientes al tratamiento j ($j = 1, 2, 3$), la pendiente común se estima con la fórmula

$$\hat{b} = \frac{{}_1S_{xy} + {}_2S_{xy} + {}_3S_{xy}}{{}_1S_{xx} + {}_2S_{xx} + {}_3S_{xx}}$$

(Nótese que en estas sumas intervienen los probits esperados, no los de trabajo.)

Con ello, las nuevas ecuaciones de probits son

$$\begin{aligned} y_1 &= \bar{y}_1 + b(x_1 - \bar{x}_1) \\ y_2 &= \bar{y}_2 + b(x_2 - \bar{x}_2) \\ y_3 &= \bar{y}_3 + b(x_3 - \bar{x}_3) \end{aligned} \quad (2.1)$$

y su aceptación viene condicionada por el resultado del test de significación, que se construye descomponiendo la heterogeneidad total

$$\chi^2_{N-7} = \sum_j jS_{yy} - \frac{(\sum_j jS_{xy})^2}{\sum_j jS_{xx}}$$

(N , número total de valores muestrales de las tres series) en dos términos, uno que representa la suma de las heterogeneidades de los tres tóxicos, calculadas independientemente

$$\chi^2_{N-9} = \sum_j (jS_{yy} - \frac{jS_{xy}^2}{jS_{xx}})$$

con $N-9$ grados de libertad, y un *residuo*, con 2 grados de libertad, que depende del grado de paralelismo existente entre las tres rectas provisionales. El número

de grados de libertad de la heterogeneidad total, $N-7$, se determina teniendo en cuenta que hay siete parámetros en juego, dos para cada recta más la pendiente común.

Resumiendo, si el residuo no es significativo a un cierto nivel elegido de antemano (p. ej., 95 %), entonces no existe conflicto con la hipótesis nula de paralelismo, y las ecuaciones (2.1) se aceptan como soluciones definitivas; de otra manera, quizás no sería lícito seguir hablando de paralelismo, pero, al menos en las aplicaciones, nosotros hemos seguido el criterio de considerar como paralelas las rectas cuyas pendientes están dentro de un intervalo de confianza alrededor de \hat{b} .

3. ACCIÓN SIMILAR.

Cuando se combinan dos tóxicos, la potencia real de la mezcla no siempre coincide con la esperada a partir de experimentos hechos con los constituyentes aislados. De hecho, la efectividad de la mezcla no queda asegurada conociendo únicamente las efectividades de sus constituyentes, aunque, eso sí, depende de la proporción en que éstos se combinan. En estos casos, el método de comparar la potencia real de la mezcla —obtenida a través de una serie de ensayos— con una potencia hipotética o estándar permitirá juzgar si la toxicidad queda efectivamente realzada o disminuida.

Nosotros hemos considerado la *acción similar* como hipótesis nula de trabajo, que es un modo de acción estándar bien conocida en este campo, en que cada uno de los tóxicos constituyentes puede ser sustituido por una proporción constante de otro, fijado de antemano, sin modificar las respuestas. No debe confundirse con el modo de *acción independiente* de los tóxicos, en que las mortalidades obtenidas (no las dosis) son aditivas. En una situación de independencia la toxicidad de la mezcla puede predecirse a partir de las curvas de mortalidad de los constituyentes.

Si las rectas de probits de los dos tóxicos son

$$\begin{aligned} y_1 &= a_1 + b \cdot \log_{10} \lambda_1 \\ y_2 &= a_2 + b \cdot \log_{10} \lambda_2 \end{aligned} \quad (3.1)$$

y

$$\rho_2 = 10^{\frac{a_2 - a_1}{b}}$$

es la potencia del segundo respecto del primero, la multiplicación por el factor ρ_2 convierte las dosis del segundo tratamiento en dosis del primero. En consecuencia, la segunda ecuación de (3.1) tiene otra representación equivalente

$$y_2 = a_1 + b \cdot \log_{10}(\rho_2 \lambda_2) \quad (3.2)$$

Más aún, si la cantidad de dosis de la mezcla es λ , y las proporciones en que entran los tóxicos son p_1 y p_2 ($p_1 + p_2 = 1$), entonces la mortalidad prevista por la acción similar es la misma que la producida por una dosis del primer tóxico igual a la suma $\lambda p_1 + \lambda \rho_2 p_2$. Por tanto, la recta de probits para la mezcla predicha bajo la acción similar toma la forma

$$y = a_1 + b \cdot \log_{10}(p_1 + \rho_2 p_2) \quad (3.3)$$

y su potencia es el resultado de dividir las dosis equitoxicas $\lambda(p_1 + p_2 p_2)$ y λ , del primer tóxico y de la mezcla, respectivamente

$$\rho^* = p_1 + p_2 p_2 \quad (3.4)$$

Comparando la ecuación (3.3) con la estimada directamente para la mezcla

$$y = a + b \cdot \log_{10} \lambda \quad (3.5)$$

resulta que el incremento

$$\Delta y = a - a_1 - b \cdot \log_{10}(p_1 + p_2 p_2) \quad (3.6)$$

es un probit medio, que mide la discrepancia (sinergismo o antagonismo) con la hipótesis de la acción similar. Más precisamente, una mezcla presenta *acción sinérgica* ($\Delta y > 0$) si su respuesta es mayor que la prevista por la acción similar de sus componentes aislados. El fenómeno opuesto se llama *antagonismo* ($\Delta y < 0$).

Por otro lado, puesto que $\frac{a - a_1}{b}$ representa el logaritmo decimal de la potencia real ρ de la mezcla, respecto del primer tratamiento

$$\rho = 10^{\frac{a - a_1}{b}}$$

dividiendo en (3.6) por b resulta

$$\frac{\Delta y}{b} = \log_{10} \frac{\rho}{p_1 + p_2 p_2}$$

expresión que, como veremos enseguida, es de gran utilidad para estimar la varianza del sinergismo, suponiendo conocidas las varianzas de las potencias ρ y ρ_2 . En efecto, partiendo de las igualdades

$$\begin{aligned} \text{Var}\left(\frac{\rho}{\rho'}\right) &= E\left[\frac{\rho}{\rho'} - E\left(\frac{\rho}{\rho'}\right)\right]^2 = E\left\{\frac{1}{\rho'}[\rho - E(\rho)] - \frac{\rho}{\rho'^2}[\rho' - E(\rho')] \right\}^2 \\ &= \frac{1}{\rho'^2} \text{Var}(\rho) + \frac{\rho^2}{\rho'^4} \text{Var}(\rho') - \frac{2\rho}{\rho'^3} \text{Cov}(\rho, \rho') \end{aligned}$$

y tomando como estimador de la varianza del cociente de potencias

$$\widehat{\text{Var}}\left(\frac{\rho}{p_1 + p_2 p_2}\right) = \frac{\widehat{\text{Var}}(\rho)}{(p_1 + p_2 p_2)^2} + \frac{\rho^2 p_2^2}{(p_1 + p_2 p_2)^4} \cdot \widehat{\text{Var}}(\rho_2) - \frac{2\rho p_2}{(p_1 + p_2 p_2)^3} \cdot \sqrt{\widehat{\text{Var}}(\rho) \cdot \widehat{\text{Var}}(\rho_2)}$$

se llega finalmente a la expresión

$$\widehat{\text{Var}}(\Delta y) = b^2 \left(\frac{p_1 + p_2 p_2}{p \log 40} \right)^2 \cdot \widehat{\text{Var}} \left(\frac{p}{p_1 + p_2 p_2} \right) \quad (3.7)$$

La significación del efecto sinérgico puede obtenerse construyendo un intervalo de confianza

$$\Delta y \pm \sqrt{\widehat{\text{Var}}(\Delta y) \cdot t_\alpha}$$

donde t_α es el valor de la t de STUDENT con $N-7$ grados de libertad (N , número total de valores muestrales de las tres series, dos tóxicos y su mezcla) y α el nivel de confianza.

4. PLANIFICACIÓN DEL TEST DE TOXICIDAD.

Cuando se conocen las series de respuestas, tanto de los constituyentes como de la mezcla, el programa de cálculo SIM-SIN proporciona las ecuaciones de probits de cada tóxico por separado y a continuación determina la pendiente común, así como la significación del efecto sinérgico-antagónico de la mezcla bajo la hipótesis de la acción similar. Este programa ha sido escrito en FORTRAN IV para la computadora IBM 360/44 del Centro de Cálculo Electrónico, C. S. I. C. (Madrid).

Sin embargo, en una etapa anterior del proceso, cuando no se dispone de información adecuada para la mezcla, la situación es diferente, ya que de lo que se trata es precisamente de averiguar la proporción en que deben combinarse los tóxicos para obtener una mezcla eficaz y a la vez económica. En esta etapa el programa, además de calcular la pendiente común "provisional", tabula las distintas opciones en que pueden combinarse los productos tóxicos, definiendo para todas ellas rectas de probits intermedias entre las de los constituyentes.

Si se elige el primer tóxico como patrón y el segundo es p_2 veces más potente que él, sus rectas de probits distan una cantidad igual a $\log_{10} p_2$ (la "distancia" está tomada a lo largo del eje de abscisas). En consecuencia, supuesto que p y $1-p$ son las proporciones respectivas en que se combinan ambos tóxicos, la recta de probits de la mezcla prevista por la acción similar distará de la recta correspondiente al primer tóxico la cantidad

$$\log_{10}[p + p_2(1-p)] = \theta \cdot \log_{10} p_2$$

y por tanto

$$p = \frac{\rho_2 - \rho_2^\theta}{\rho_2 - 1} \quad (4.1)$$

(θ es un número comprendido entre 0 y 1).

El programa de cálculo imprime una tabla de valores de p correspondientes a 20 valores distintos del parámetro θ , distanciados entre sí 0,05 unidades.

Nótese que los valores extremos del parámetro ($\theta = 0$ y $\theta = 1$) están en relación con los tóxicos primero y segundo, respectivamente, mientras que otros valores equidistantes (p. ej., $\theta = 0,25, 0,50, 0,75$) definen rectas de probits igualmente espaciadas correspondientes a mezclas de toxicidad intermedia.

Por otro lado, mediante la transformación

$$\lambda = \frac{\lambda_1}{p + p_2(1 - p)} \quad (4.2)$$

se determinan las dosis efectivas λ , equitóxicas con las dosis λ_1 del primer tratamiento si la potencia de la mezcla es la prevista por la acción similar. Aunque estos valores λ son puramente indicativos, si se utilizan en el experimento hay que esperar que la serie de respuestas sea la misma que la obtenida para el primer tóxico; de otra manera existirá un efecto sinérgico (o antagónico) cuya significación se determina en la segunda etapa del proceso.

5. APLICACIÓN A HUEVOS DE *Ceratitis capitata* WIED.

Vamos a discutir a continuación los resultados obtenidos cuando se estudia la acción conjunta de dos tóxicos y su mezcla en una determinada proporción, sobre huevos de este insecto.

TABLA I.

VARIACIÓN DE LA MORTALIDAD OBSERVADA (UNA VEZ CORREGIDA LA RESPUESTA NATURAL) EN HUEVOS DE *Ceratitis capitata* WIED. CON DIFERENTES SOLUCIONES DE UREA Y Cl_2Mg E INFORMACIÓN DEL ANÁLISIS DE PROBITS PARA ESTOS PRODUCTOS. * SIGNIFICACIÓN AL 95 %; ** SIGNIFICACIÓN AL 99 %.

| Concentración (‰) | | Tamaño de la muestra (n.º de huevos tratados) | | Mortalidad observada (%) | |
|-------------------|------------------------|--|------------------------|--------------------------|------------------------|
| Urea | Cl_2Mg | Urea | Cl_2Mg | Urea | Cl_2Mg |
| 80 | 32,26 | 650 | 400 | 1,62 | 3,39 |
| 160 | 65,00 | 600 | 400 | 6,38 | 4,98 |
| 240 | 93,26 | 600 | 450 | 20,58 | 7,06 |
| 320 | 130,79 | 600 | 450 | 58,10 | 23,77 |
| 400 | 189,10 | 400 | 450 | 84,48 | 68,70 |
| 480 | 262,11 | 400 | 450 | 96,58 | 99,29 |

| | Urea | Cl_2Mg |
|------------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Ecuación de probits | $y = -14,427 + 7,852x$ | $y = -13,150 + 8,253x$ |
| Correlación | 0,952** | 0,871* |
| Heterogeneidad | 27,49 | 48,96 |
| Grados de libertad | 4 | 4 |
| Significación | 99,998 | 99,999 |
| DL50 | 297,97 | 158,22 |
| Intervalo de confianza de la DL50. | (0 : 0,507.10 ³) | (0 : 0,102.10 ³) |

Partiendo de datos utilizados con anterioridad, se han elegido dos productos químicos que proporcionan ecuaciones de probits con pendientes sensiblemente próximas, al pH de sus disoluciones acuosas, tomando como unidad de dosis la concentración expresada en ‰. Además, se ha adoptado el criterio de que uno de ellos fuese la Urea, el compuesto no disociable más tóxico de los ensayados antes, y el otro un electrolito de mayor efecto letal, con estas condiciones, el Cloruro de magnesio resultó el más apropiado (GIL Y MUÑIZ, 1979).

La tabla I recoge los datos de huevos tratados y mortalidades correspondientes a distintas concentraciones de Urea y Cl_2Mg , una vez corregida la respuesta natural, así como los resultados de los análisis de probits sobre esas series de dosis y respuesta. Como puede observarse en ambos casos, los valores de los niveles de significación para la heterogeneidad son muy elevados y los intervalos de confianza de las DL50 amplios, debido a que el número de dosis utilizado es pequeño, y la discrepancia entre las respuestas observadas alta. En un trabajo anterior se indicó que para corregir este problema se aumentaría, por un lado, el número de grados de libertad y, por otro, se elegirían las dosis de tal forma que las mortalidades estuvieran centradas sensiblemente alrededor del 50 % (probit = 5), ya que en esta zona es donde se comete menos error al determinar la DL50 (GIL Y MUÑIZ, 1979). Siguiendo este criterio se realizaron de nuevo los experimentos con Urea y Cl_2Mg .

En la tabla II vemos que para el primer compuesto aparece una ecuación de probits diferente de la de la tabla I, con una correlación sensiblemente mayor (significación al 99,9 %) y una heterogeneidad francamente baja, ya que se han introducido seis dosis con cuatro réplicas para cada una, de tamaño 100, eligiéndolas de tal forma que los probits observados varían de 3,86 a 5,58. Aunque los parámetros de las rectas difieren de los de la tabla I, el valor de la DL50 es próximo, lo cual indica que la población utilizada en los experimentos está bien adaptada a las condiciones de laboratorio, y el material experimental (huevos en nuestro caso) presenta un alto grado de homogeneización.

Conviene señalar, por otra parte, la amplia información complementaria que proporciona el programa en cuanto a probits de trabajo y esperados, intervalos de confianza de las dosis empleadas, porcentaje de respuesta, dosis efectivas correspondientes e intervalos de las mismas. (En la tabla II, N = número de huevos tratados; R = número de huevos muertos; R' = número de huevos no eclosionados debido sólo al tratamiento, esto es, después de eliminar el efecto de mortalidad natural.)

En la figura 1 se han representado gráficamente las ecuaciones de los dos tóxicos y su mezcla, sin el reajuste de paralelismo, cuando se consideran los productos y su mezcla de forma aislada. Asimismo se incluye la banda de errores de los probits esperados correspondiente sólo a la mezcla, para evitar la confusión que se crearía posiblemente si se dibujaran las de Urea y Cl_2Mg también. Es preciso señalar que la zona más estrecha de esa banda es la referente a una mortalidad del 26,17 % (probit = 4,36), ya que para este caso las dosis proporcionan respuestas relativamente bajas. Sin embargo, en Urea y Cl_2Mg la zona aludida corresponde a una mortalidad del 43,55 % y 55,60 %, respectivamente (probits = 4,84 y 5,14), como puede verse en la línea que tiene punto decimal bajo el título "PORCENTAJE DE RESPUESTA" de la tabla II.

Respecto al Cloruro de magnesio se puede comentar lo mismo que se ha señalado para la Urea al comparar las informaciones de las tablas I y II en cuanto a los nuevos valores de heterogeneidad, correlación y DL50.

Seguidamente, y siempre dentro de la tabla II, aparecen los resultados obte-

PROBITS EN FUNCIÓN DE LA UREA (CONCENTRACIÓN).

| PORCENTAJE DE RESPUESTA | INTERVALO DE CONFIANZA DEL PROBIT ESPERADO AL NIVEL 95 | DOSIS EFECTIVA | INTERVALO DE CONFIANZA DE LA DOSIS EFECTIVA AL NIVEL 95 | |
|----------------------------|---|-------------------|--|---------------|
| | | | LIM. INFERIOR | LIM. SUPERIOR |
| 5 | 3.35479 ± 0.70724E 00 | 0.18275E 03 | 0.14182E 03 | 0.22357E 03 |
| 10 | 3.71927 ± 0.56325E 00 | 0.20504E 03 | 0.16847E 03 | 0.24160E 03 |
| 15 | 3.96357 ± 0.47191E 00 | 0.22160E 03 | 0.18848E 03 | 0.25471E 03 |
| 20 | 4.15854 ± 0.40516E 00 | 0.23571E 03 | 0.20547E 03 | 0.26594E 03 |
| 25 | 4.32581 ± 0.35444E 00 | 0.24853E 03 | 0.22064E 03 | 0.27642E 03 |
| 30 | 4.47600 ± 0.31664E 00 | 0.26053E 03 | 0.23450E 03 | 0.28576E 03 |
| 35 | 4.61512 ± 0.28076E 00 | 0.27237E 03 | 0.24730E 03 | 0.29745E 03 |
| 40 | 4.74707 ± 0.27669E 00 | 0.28399E 03 | 0.25911E 03 | 0.30887E 03 |
| 43.55 | 4.83752 ± 0.27380E 00 | 0.29225E 03 | 0.26692E 03 | 0.31759E 03 |
| 45 | 4.87442 ± 0.27430E 00 | 0.29569E 03 | 0.27002E 03 | 0.32137E 03 |
| 50 | 5.00000 ± 0.28297E 00 | 0.30767E 03 | 0.28011E 03 | 0.33523E 03 |
| 55 | 5.12538 ± 0.30154E 00 | 0.32013E 03 | 0.28956E 03 | 0.35070E 03 |
| 60 | 5.25293 ± 0.32513E 00 | 0.33332E 03 | 0.29859E 03 | 0.36906E 03 |
| 65 | 5.38489 ± 0.36454E 00 | 0.34754E 03 | 0.30743E 03 | 0.38766E 03 |
| 70 | 5.52400 ± 0.40752E 00 | 0.36320E 03 | 0.31633E 03 | 0.41006E 03 |
| 75 | 5.67419 ± 0.45859E 00 | 0.38080E 03 | 0.32558E 03 | 0.43619E 03 |
| 80 | 5.84145 ± 0.51546E 00 | 0.40160E 03 | 0.33555E 03 | 0.46756E 03 |
| 85 | 6.03443 ± 0.59404E 00 | 0.42718E 03 | 0.34683E 03 | 0.50752E 03 |
| 90 | 6.28173 ± 0.65156E 00 | 0.46168E 03 | 0.36059E 03 | 0.56277E 03 |
| 95 | 6.64521 ± 0.84073E 00 | 0.51799E 03 | 0.38010E 03 | 0.65588E 03 |

[PROBITS EN FUNCIÓN DEL CLORURO DE MAGNESIO (CONCENTRACIÓN).

CONTROL DE RESPUESTA 3.75 %

ECUACION DE REGRESION Y = -15.87028 + 9.44772 X

NUMERO DE CICLOS 13

CORRELACION 0.97716

FACTOR DE HETEROGENEIDAD 0.31323E 02 CON 22 G I Y NIVEL DE SIGNIFICACION DE 91.03134

INTERVALOS DE CONFIANZA
DE LOS PARAMETROS AL NIVEL 95
LIM. INFERIOR -0.25185E 01
LIM. SUPERIOR -0.65543E 01
0.13634E 02

| DOSIS | N | P | R | PORCENTAJE OBSERVADO | PORCENTAJE ESPERADO | PROBIT OBSERVADO | PROBIT DE TRABAJO | PROBIT ESPERADO | INTERVALO DE CONFIANZA DE LA DOSIS | | AL NIVEL 95 |
|-----------|-----|----|----|-------------------------|------------------------|---------------------|----------------------|--------------------|---------------------------------------|---------------|-------------|
| | | | | | | | | | LIM. INFERIOR | LIM. SUPERIOR | |
| 130.00000 | 100 | 14 | 15 | 14.80519 | 18.45010 | 3.95517 | 3.96491 | 4.10166 | 0.11175E 03 | 0.14825E 03 | 03 |
| 130.00000 | 100 | 15 | 13 | 12.72727 | 18.45010 | 3.86054 | 3.88696 | 4.10166 | 0.11175E 03 | 0.14825E 03 | 03 |
| 130.00000 | 100 | 18 | 15 | 14.80519 | 18.45010 | 3.95517 | 3.96491 | 4.10166 | 0.11175E 03 | 0.14825E 03 | 03 |
| 130.00000 | 100 | 14 | 11 | 10.64535 | 19.45010 | 3.75445 | 3.80900 | 4.10166 | 0.11175E 03 | 0.14825E 03 | 03 |
| 140.00000 | 100 | 38 | 34 | 35.55441 | 27.61658 | 4.63085 | 4.64400 | 4.40573 | 0.12378E 03 | 0.15622E 03 | 03 |
| 140.00000 | 100 | 35 | 34 | 33.50648 | 27.61658 | 4.57447 | 4.58186 | 4.40573 | 0.12378E 03 | 0.15622E 03 | 03 |
| 140.00000 | 100 | 37 | 35 | 34.53544 | 27.61658 | 4.60282 | 4.61293 | 4.40573 | 0.12378E 03 | 0.15622E 03 | 03 |
| 140.00000 | 100 | 39 | 37 | 36.62336 | 27.61658 | 4.58860 | 4.67506 | 4.40573 | 0.12378E 03 | 0.15622E 03 | 03 |
| 160.00000 | 100 | 44 | 42 | 41.91817 | 48.15079 | 4.79383 | 4.79472 | 4.95363 | 0.14611E 03 | 0.17389E 03 | 03 |
| 160.00000 | 100 | 48 | 46 | 45.97401 | 48.15079 | 4.89915 | 4.89901 | 4.95363 | 0.14611E 03 | 0.17389E 03 | 03 |
| 160.00000 | 100 | 45 | 44 | 43.89609 | 48.15079 | 4.84672 | 4.84687 | 4.95363 | 0.14611E 03 | 0.17389E 03 | 03 |
| 160.00000 | 100 | 44 | 42 | 41.81817 | 48.15079 | 4.79383 | 4.79472 | 4.95363 | 0.14611E 03 | 0.17389E 03 | 03 |
| 180.00000 | 100 | 76 | 75 | 75.05492 | 66.89053 | 5.67623 | 5.66231 | 5.43689 | 0.16375E 03 | 0.19625E 03 | 03 |
| 180.00000 | 100 | 72 | 71 | 70.50508 | 66.89053 | 5.55035 | 5.54770 | 5.43689 | 0.16375E 03 | 0.19625E 03 | 03 |
| 180.00000 | 100 | 76 | 75 | 75.05492 | 66.89053 | 5.67623 | 5.66231 | 5.43689 | 0.16375E 03 | 0.19625E 03 | 03 |
| 180.00000 | 100 | 70 | 69 | 68.83116 | 66.89053 | 5.49066 | 5.49041 | 5.43689 | 0.16375E 03 | 0.19625E 03 | 03 |
| 200.00000 | 100 | 82 | 81 | 81.29869 | 80.76323 | 5.88883 | 5.88878 | 5.8920 | 0.1762E 03 | 0.22307E 03 | 03 |
| 200.00000 | 100 | 79 | 78 | 78.18190 | 80.76323 | 5.77813 | 5.77481 | 5.86920 | 0.1762E 03 | 0.22307E 03 | 03 |
| 200.00000 | 100 | 79 | 78 | 78.18180 | 80.76323 | 5.77813 | 5.77481 | 5.86920 | 0.1762E 03 | 0.22307E 03 | 03 |
| 200.00000 | 100 | 77 | 76 | 76.10388 | 80.76323 | 5.70937 | 5.69883 | 5.86920 | 0.1762E 03 | 0.22307E 03 | 03 |
| 220.00000 | 100 | 92 | 92 | 91.68829 | 89.62141 | 6.38465 | 6.37486 | 6.26027 | 0.18756E 03 | 0.25244E 03 | 03 |
| 220.00000 | 100 | 86 | 85 | 85.45452 | 89.62141 | 6.05614 | 6.02925 | 6.26027 | 0.18756E 03 | 0.25244E 03 | 03 |
| 220.00000 | 100 | 90 | 90 | 89.61038 | 89.62141 | 6.25982 | 6.25966 | 6.26027 | 0.18756E 03 | 0.25244E 03 | 03 |
| 220.00000 | 100 | 90 | 90 | 89.61038 | 89.62141 | 6.25982 | 6.25966 | 6.26027 | 0.18756E 03 | 0.25244E 03 | 03 |

HIPÓTESIS NULA: PARALELISMO DE LAS RECTAS DE REGRESIÓN CON $B = 8.27111 \pm 0.26537E\ 01$ (NIVEL 95).

- TEST DE PARALELISMO -

| FUENTE | G.L. | SUMA DE CUADRADOS | CUADRADO MEDIO | |
|----------------|------|-------------------|----------------|------------------------------|
| HETEROGENEIDAD | 42 | 0.41409E 02 | 0.98593E 03 | NO SIGNIFICATIVO AL NIVEL 95 |
| PARALELISMO | 1 | 0.15051E 02 | 0.15051E 02 | SIGNIFICATIVO AL NIVEL 95 |
| TOTAL | 43 | 0.56460E 02 | | |

| TOXICO | NUEVAS ECUACIONES DE REGRESION | | DOSIS EFECTIVA (50%) | | INTERVALO DE CONFIANZA DE LA DOSIS EFECTIVA (50%) AL NIVEL 95 | |
|--------|--------------------------------|---|----------------------|-------------|---|---------------|
| | Y = | | | | LIM. INFERIOR | LIM. SUPERIOR |
| UREA | -15.55694 | + | 8.27111 X | 0.30577E 03 | 0.28266E 03 | 0.32887E 03 |
| CL2MG | -13.25357 | + | 8.27111 X | 0.16103E 03 | 0.14579E 03 | 0.17627E 03 |

| DOSIS RELATIVAS RESPECTO DEL TOXICO UREA | | | | POTENCIAS RELATIVAS RESPECTO DEL TOXICO UREA | | | |
|--|-------------|---------------|---------------|--|-------------|---------------|---------------|
| INTERVALO DE CONFIANZA (NIVEL 95) | | | | INTERVALO DE CONFIANZA (NIVEL 95) | | | |
| TOXICO | DOSIS (LOG) | LIM. INFERIOR | LIM. SUPERIOR | TOXICO | POTENCIA | LIM. INFERIOR | LIM. SUPERIOR |
| CL2MG | 0.27949E 00 | 0.26828E 00 | 0.28868E 00 | CL2MG | 0.18988E 01 | 0.18542E 01 | 0.19434E 01 |

HIPÓTESIS NULA: ACCIÓN SIMILAR DE LA MEZCLA UREA — CL2MG.

| THETA | PROPORCIÓN | POTENCIA | VALORES DE LA DOSIS | | CORRESPONDIENTE A LA MEZCLA UREA | | - CL2MG |
|-------|------------|--------------|---------------------|-----------|----------------------------------|-----------|-----------|
| 0.0 | 100 : 0 | 0.100000F 01 | 220.00000 | 220.00000 | 220.00000 | 240.00000 | 240.00000 |
| | | | 260.00000 | 260.00000 | 260.00000 | 300.00000 | 300.00000 |
| | | | 340.00000 | 340.00000 | 340.00000 | 380.00000 | 380.00000 |
| 0.05 | 96 : 4 | 0.103266F 01 | 213.05827 | 213.05827 | 213.05827 | 232.42720 | 232.42720 |
| | | | 251.79614 | 251.79614 | 251.79614 | 290.53394 | 290.53394 |
| | | | 329.27173 | 329.27173 | 329.27173 | 368.00952 | 368.00952 |
| 0.10 | 92 : 8 | 0.106626E 01 | 206.33560 | 206.33560 | 206.33560 | 225.09338 | 225.09338 |
| | | | 243.85117 | 243.85117 | 243.85117 | 281.36670 | 281.36670 |
| | | | 318.88208 | 318.88208 | 318.88208 | 356.39771 | 356.39771 |
| 0.15 | 88 : 12 | 0.110100E 01 | 199.82512 | 199.82512 | 199.82512 | 217.99104 | 217.99104 |
| | | | 236.15697 | 236.15697 | 236.15697 | 272.48877 | 272.48877 |
| | | | 308.82056 | 308.82056 | 308.82056 | 345.15234 | 345.15234 |
| 0.20 | 84 : 16 | 0.113686E 01 | 193.52003 | 193.52003 | 193.52003 | 211.11276 | 211.11276 |
| | | | 228.70549 | 228.70549 | 228.70549 | 263.89087 | 263.89087 |
| | | | 299.07642 | 299.07642 | 299.07642 | 334.26172 | 334.26172 |
| 0.25 | 80 : 20 | 0.117394F 01 | 187.41396 | 187.41396 | 187.41396 | 204.45158 | 204.45158 |
| | | | 221.48921 | 221.48921 | 221.48921 | 255.56448 | 255.56448 |
| | | | 289.63965 | 289.63965 | 289.63965 | 323.71484 | 323.71484 |
| 0.30 | 76 : 24 | 0.121215F 01 | 181.50046 | 181.50046 | 181.50046 | 198.00049 | 198.00049 |
| | | | 214.50053 | 214.50053 | 214.50053 | 247.50061 | 247.50061 |
| | | | 280.50049 | 280.50049 | 280.50049 | 313.50073 | 313.50073 |
| 0.35 | 72 : 28 | 0.125146E 01 | 175.77348 | 175.77348 | 175.77348 | 191.75290 | 191.75290 |
| | | | 207.73232 | 207.73232 | 207.73232 | 239.69113 | 239.69113 |
| | | | 271.64990 | 271.64990 | 271.64990 | 303.60864 | 303.60864 |
| 0.40 | 67 : 33 | 0.129246E 01 | 170.22739 | 170.22739 | 170.22739 | 185.70261 | 185.70261 |
| | | | 201.17783 | 201.17783 | 201.17783 | 232.12827 | 232.12827 |
| | | | 263.07861 | 263.07861 | 263.07861 | 294.02905 | 294.02905 |
| 0.45 | 62 : 38 | 0.133456E 01 | 164.85617 | 164.85617 | 164.85617 | 179.84311 | 179.84311 |
| | | | 194.83003 | 194.83003 | 194.83003 | 224.80388 | 224.80388 |
| | | | 254.77773 | 254.77773 | 254.77773 | 284.75146 | 284.75146 |

| | | | | | | | |
|------|---------|--------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 0.50 | 57 : 43 | 0.13780F 01 | 159.65439 188.68246 246.73862 | 159.65439 188.68246 246.73862 | 174.16843 217.71054 275.76660 | 174.16843 217.71054 275.76660 | 174.16843 217.71054 275.76660 |
| 0.55 | 52 : 48 | 0.147220F 01 | 154.61690 182.72906 238.95338 | 154.61690 182.72906 238.95338 | 168.67297 210.84123 267.06543 | 168.67297 210.84123 267.06543 | 168.67297 210.84123 267.06543 |
| 0.60 | 47 : 53 | 0.14682F 01 | 149.73822 176.96336 231.41362 | 149.73822 176.96336 231.41362 | 163.35078 204.18849 258.63867 | 163.35078 204.18849 258.63867 | 163.35078 204.18849 258.63867 |
| 0.65 | 42 : 58 | 0.15171F 01 | 145.01366 171.37978 224.11201 | 145.01366 171.37978 224.11201 | 158.19672 197.74590 250.47813 | 158.19672 197.74590 250.47813 | 158.19672 197.74590 250.47813 |
| 0.70 | 36 : 64 | 0.15465F 01 | 140.43802 165.97220 217.04057 | 140.43802 165.97220 217.04057 | 153.20511 191.50638 242.57475 | 153.20511 191.50638 242.57475 | 153.20511 191.50638 242.57475 |
| 0.75 | 31 : 69 | 0.16176F 01 | 136.00671 160.73521 210.19220 | 136.00671 160.73521 210.19220 | 148.37097 185.46371 234.92070 | 148.37097 185.46371 234.92070 | 148.37097 185.46371 234.92070 |
| 0.80 | 25 : 75 | 0.16703F 01 | 131.71530 155.66354 203.56001 | 131.71530 155.66354 203.56001 | 143.68942 179.61177 227.50826 | 143.68942 179.61177 227.50826 | 143.68942 179.61177 227.50826 |
| 0.85 | 19 : 81 | 0.17247F 01 | 127.55925 150.75185 197.13704 | 127.55925 150.75185 197.13704 | 139.15555 173.94444 220.32964 | 139.15555 173.94444 220.32964 | 139.15555 173.94444 220.32964 |
| 0.90 | 13 : 87 | 0.17909E 01 | 123.53442 145.99524 190.91684 | 123.53442 145.99524 190.91684 | 134.76483 168.45604 213.37766 | 134.76483 168.45604 213.37766 | 134.76483 168.45604 213.37766 |
| 0.95 | 6 : 94 | 0.18389F 01 | 119.63651 141.38860 184.89279 | 119.63651 141.38860 184.89279 | 130.51256 163.14070 206.64488 | 130.51256 163.14070 206.64488 | 130.51256 163.14070 206.64488 |
| 1.00 | 0 : 100 | 0.18998F 01 | 115.86160 136.92735 179.05884 | 115.86160 136.92735 179.05884 | 126.39447 157.99310 200.12459 | 126.39447 157.99310 200.12459 | 126.39447 157.99310 200.12459 |

PROBITS EN FUNCIÓN DE LA MEZCLA EN LA PROPORCIÓN 57:43.

CONTROL DE RESPUESTA 4,00 %

ECUACION DE REGRESION $Y = -12.62261 + 7.19698 X$

NUMERO DE CICLOS 7

CORRELACION

0.98332

FACTOR DE HETEROGENEIDAD 0.88857E 01 CON 22 G.L. Y NIVEL DE SIGNIFICACION DE 0.60935

INTERVALOS DE CONFIANZA

DE LOS PARAMETROS AL NIVEL .95

LIM. INFERIOR

-0.50438E 01

LIM. SUPERIOR

0.10406E 02

A

-0.20201E 02

B

0.39880E 01

| DOSTS | N | P | R ² | PORCENTAJE OBSERVADO | PORCENTAJE ESPERADO | PROBIT OBSERVADO | PROBIT DE TRABAJO DE TRABAJO | PROBIT ESPERADO | INTERVALO DE CONFIANZA DE LA DOSTS | |
|-----------|-----|----|----------------|-------------------------|------------------------|---------------------|------------------------------------|--------------------|---------------------------------------|---------------|
| | | | | | | | | | LIM. INFERIOR | LIM. SUPERIOR |
| 160.00000 | 100 | 8 | 4 | 4.1667 | 3.92378 | 3.26795 | 3.26904 | 3.24040 | 0.13021E 03 | 0.18979E 03 |
| 160.00000 | 100 | 9 | 5 | 5.0000 | 3.92378 | 3.37467 | 3.39189 | 3.24040 | 0.13021E 03 | 0.18979E 03 |
| 160.00000 | 100 | 8 | 4 | 4.1667 | 3.92378 | 3.26795 | 3.26904 | 3.24040 | 0.13021E 03 | 0.18979E 03 |
| 160.00000 | 100 | 9 | 5 | 5.0000 | 3.92378 | 3.37467 | 3.39189 | 3.24040 | 0.13021E 03 | 0.18979E 03 |
| 174.00000 | 100 | 10 | 4 | 6.2500 | 6.71411 | 3.45557 | 3.46687 | 3.50257 | 0.14700E 03 | 0.20100E 03 |
| 174.00000 | 100 | 9 | 5 | 5.0000 | 6.71411 | 3.37467 | 3.38672 | 3.50257 | 0.14700E 03 | 0.20100E 03 |
| 174.00000 | 100 | 11 | 7 | 7.28166 | 6.71411 | 3.54532 | 3.54701 | 3.50257 | 0.14700E 03 | 0.20100E 03 |
| 174.00000 | 100 | 10 | 4 | 6.2500 | 6.71411 | 3.45557 | 3.46687 | 3.50257 | 0.14700E 03 | 0.20100E 03 |
| 189.00000 | 100 | 12 | 8 | 3.3333 | 10.76905 | 3.61677 | 3.62553 | 3.76104 | 0.16479E 03 | 0.21321E 03 |
| 189.00000 | 100 | 11 | 7 | 7.28166 | 10.76905 | 3.54532 | 3.57327 | 3.76104 | 0.16479E 03 | 0.21321E 03 |
| 189.00000 | 100 | 11 | 7 | 7.28166 | 10.76905 | 3.54532 | 3.57327 | 3.76104 | 0.16479E 03 | 0.21321E 03 |
| 189.00000 | 100 | 12 | 8 | 3.3333 | 10.76905 | 3.61677 | 3.62553 | 3.76104 | 0.16479E 03 | 0.21321E 03 |
| 218.00000 | 100 | 27 | 24 | 23.95833 | 21.33494 | 4.29263 | 4.29519 | 4.20721 | 0.19670E 03 | 0.23930E 03 |
| 218.00000 | 100 | 24 | 21 | 20.83333 | 21.33494 | 4.18797 | 4.18797 | 4.20721 | 0.19670E 03 | 0.23930E 03 |
| 218.00000 | 100 | 28 | 25 | 24.55998 | 21.33494 | 4.32581 | 4.33094 | 4.20721 | 0.19670E 03 | 0.23930E 03 |
| 218.00000 | 100 | 29 | 24 | 26.04165 | 21.33494 | 4.35826 | 4.36669 | 4.20721 | 0.19670E 03 | 0.23930E 03 |
| 247.00000 | 100 | 40 | 37 | 37.49958 | 34.36855 | 4.68180 | 4.68269 | 4.59757 | 0.22207E 03 | 0.27193E 03 |
| 247.00000 | 100 | 38 | 35 | 35.41665 | 34.36855 | 4.62535 | 4.62606 | 4.59757 | 0.22207E 03 | 0.27193E 03 |
| 247.00000 | 100 | 42 | 40 | 39.58233 | 34.36855 | 4.73627 | 4.73931 | 4.59757 | 0.22207E 03 | 0.27193E 03 |
| 247.00000 | 100 | 40 | 37 | 37.49958 | 34.36855 | 4.68180 | 4.68269 | 4.59757 | 0.22207E 03 | 0.27193E 03 |
| 276.00000 | 100 | 48 | 44 | 45.83333 | 47.79932 | 4.89561 | 4.89561 | 4.94456 | 0.24113E 03 | 0.31087E 03 |
| 276.00000 | 100 | 49 | 44 | 45.83333 | 47.79932 | 4.89561 | 4.89561 | 4.94456 | 0.24113E 03 | 0.31087E 03 |
| 276.00000 | 100 | 46 | 44 | 43.74958 | 47.79932 | 4.84301 | 4.84315 | 4.94456 | 0.24113E 03 | 0.31087E 03 |
| 276.00000 | 100 | 46 | 44 | 43.74958 | 47.79932 | 4.84301 | 4.84315 | 4.94456 | 0.24113E 03 | 0.31087E 03 |

| PORCENTAJE DE RESPUESTA | INTERVALO DE CONFIANZA DEL PROPIT ESPERADO AL NIVEL 95 | DOSIS EFFECTIVA | INTERVALO DE CONFIANZA DE LA DOSIS EFFECTIVA AL NIVEL 95 | |
|----------------------------|---|--------------------|---|---------------|
| | | | LIM. INFERIOR | LIM. SUPERIOR |
| 5 | 3.35479 ± 0.53968E 00 | 0.18596E 03 | 0.13736E 03 | 0.19457E 03 |
| 10 | 3.71827 ± 0.41337E 00 | 0.18643E 03 | 0.16179E 03 | 0.21109E 03 |
| 15 | 3.64357 ± 0.34643E 00 | 0.20165E 03 | 0.17930E 03 | 0.22400E 03 |
| 20 | 4.15954 ± 0.51100E 00 | 0.21463E 03 | 0.19328E 03 | 0.23598E 03 |
| 25 | 4.32591 ± 0.29791E 00 | 0.22643E 03 | 0.20485E 03 | 0.24901E 03 |
| 26.17 | 4.36201 ± 0.29745E 00 | 0.22907E 03 | 0.20727E 03 | 0.25097E 03 |
| 30 | 4.47600 ± 0.30175E 00 | 0.23757E 03 | 0.21464E 03 | 0.25051E 03 |
| 35 | 4.61512 ± 0.31215E 00 | 0.24839E 03 | 0.22311E 03 | 0.27367E 03 |
| 40 | 4.74707 ± 0.24346E 00 | 0.25910E 03 | 0.23063E 03 | 0.28757E 03 |
| 45 | 4.87462 ± 0.37514E 00 | 0.26989E 03 | 0.23750E 03 | 0.30228E 03 |
| 50 | 5.00000 ± 0.41160E 00 | 0.28094E 03 | 0.24394E 03 | 0.31793E 03 |
| 55 | 5.12538 ± 0.45203E 00 | 0.29244E 03 | 0.25014E 03 | 0.33473E 03 |
| 60 | 5.25293 ± 0.49629E 00 | 0.30462E 03 | 0.25625E 03 | 0.35298E 03 |
| 65 | 5.38488 ± 0.54452E 00 | 0.31775E 03 | 0.26240E 03 | 0.37310E 03 |
| 70 | 5.52400 ± 0.59743E 00 | 0.33221E 03 | 0.26872E 03 | 0.39571E 03 |
| 75 | 5.67419 ± 0.65634E 00 | 0.34857E 03 | 0.27537E 03 | 0.42176E 03 |
| 80 | 5.84144 ± 0.72362E 00 | 0.36773E 03 | 0.28260E 03 | 0.45286E 03 |
| 85 | 5.03643 ± 0.80368E 00 | 0.39140E 03 | 0.29076E 03 | 0.49203E 03 |
| 90 | 5.28173 ± 0.90618E 00 | 0.42335E 03 | 0.30062E 03 | 0.54609E 03 |
| 95 | 6.64521 ± 0.10600E 01 | 0.47556E 03 | 0.31419E 03 | 0.63693E 03 |

nidos bajo la hipótesis nula de que las rectas de regresión tengan igual pendiente. Como se puede observar, existe significación en el paralelismo al nivel del 95 % y no en la heterogeneidad. Aunque en principio se podría rechazar la condición de paralelismo, hemos adoptado el criterio, ya comentado, de que las pendientes de los dos tóxicos estén dentro del intervalo de confianza de la pendiente común provisional. Se obtiene así, para ambos productos, las nuevas rectas de regresión, las dosis efectivas al 50 % y sus intervalos de confianza, así como las dosis relativas respecto del tóxico más débil y la potencia real del Cloruro de magnesio con relación a la Urea, resultando ser, aproximadamente, 1,9 veces más letal, con un intervalo estrecho.

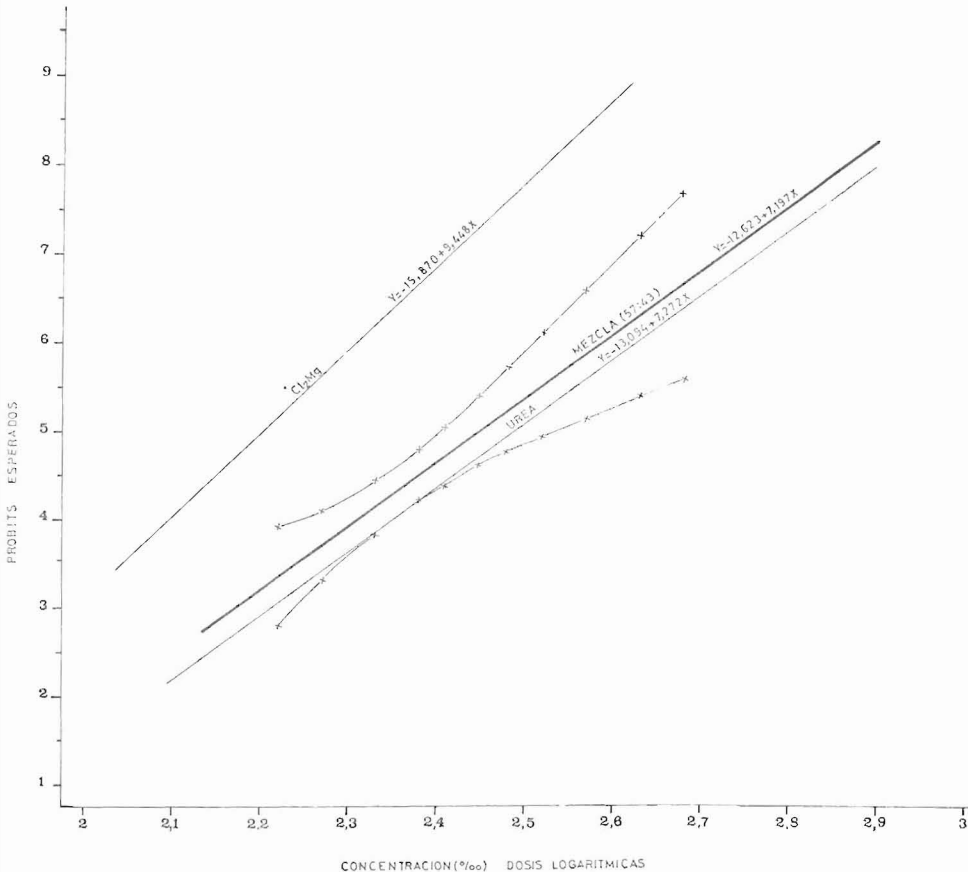


Fig. 1.—Variación de la mortalidad de huevos de *Ceratitis capitata* WIED., expresada en probits esperados, con la concentración de distintas soluciones de Urea, Cl_2Mg y su mezcla en la proporción 57:43, respectivamente, sin reajuste de paralelismo (tabla II).

A continuación, y dentro de la primera etapa del proceso, se obtiene una serie de valores indicativos de las dosis equitóxicas de la mezcla respecto de los de la Urea, correspondientes a proporciones determinadas de los productos aislados, para estudiar el posible efecto sinérgico o antagónico bajo la hipótesis de acción similar. Se ha elegido para la mezcla la recta de probits intermedia entre las de los otros

dos tóxicos ($\theta = 0,50$), es decir, la que corresponde a la proporción 57:43 de Urea y Cl_2Mg , respectivamente, con una potencia esperada de 1,38 en relación a la Urea. Finalmente, la tabla II contiene la información de dicha mezcla con las dosis aproximadas referentes a esta proporción, obteniéndose una correlación altamente significativa y heterogeneidad muy baja. Sin embargo, la escala de mortalidad ha descendido notablemente respecto a la del tóxico más débil, con probits observados que varían de 3,27 a 4,87.

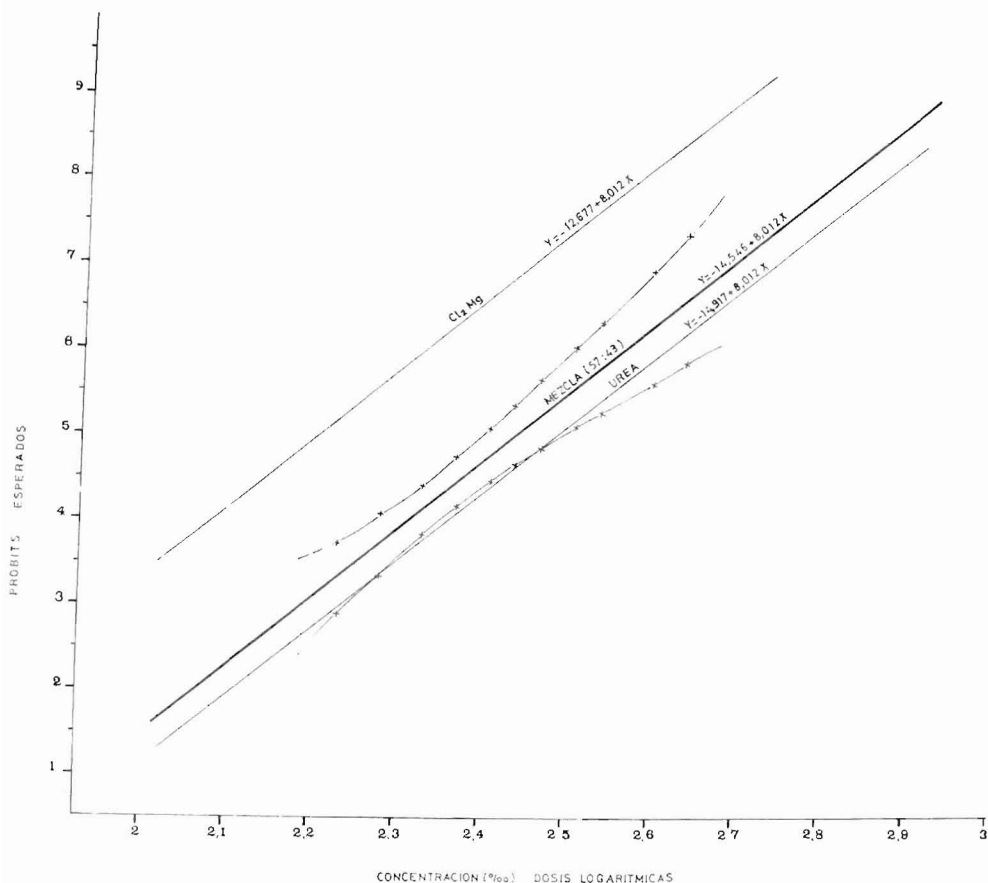


Fig. 2.—Variación de la mortalidad de huevos de *Ceratitis capitata* WIED., expresada en probits esperados, con la concentración de distintas soluciones de Urea, Cl_2Mg y su mezcla en la proporción 57:43, respectivamente. Nuevas ecuaciones con reajuste de paralelismo (tabla III).

Posteriormente se sometieron las ecuaciones provisionales de los tres tóxicos al test de paralelismo, resultando las nuevas ecuaciones que aparecen en la tabla III. Para ello se ha seguido el mismo criterio que en la primera fase del proceso, puesto que existe significación al 95 %, es decir, que las pendientes de las tres rectas estén dentro de los límites de confianza del intervalo de la pendiente común definitiva.

Comparando las DL50 definitivas con las estimadas inicialmente para los productos aislados y su mezcla, no se observan apenas diferencias en Urea y Cl_2Mg .

TABLA III.

HIPÓTESIS NULA: PARALELISMO DE LAS RECTAS DE REGRESIÓN CON $B = 8.01178 \pm 0.24264E\ 01$ (NIVEL 95).

- TEST DE PARALELISMO -

| FUENTE | G.L. | SUMA DE CUADRADOS | CUADRADO MEDIO | | |
|----------------|------|-------------------|----------------|---------------------------|----|
| HETEROGENEIDAD | 63 | 0.50295E+02 | 0.79833E 00 | NO SIGNIFICATIVO AL NIVEL | 95 |
| PARALELISMO | 2 | 0.18919E 02 | 0.54588E 01 | SIGNIFICATIVO AL NIVEL | 95 |
| TOTAL | 65 | 0.69212E 02 | | | |

| TOXICO | NUEVAS ECUACIONES DE REGRESION | DOSIS EFECTIVA (50%) | INTERVALO DE CONFIANZA DE LA DOSIS EFECTIVA (50%) | | |
|----------|--------------------------------|----------------------|---|-------------|---------------|
| | | | AL NIVEL 95 | | |
| | | | LIM. INFERIOR | POTENCIA | LIM. SUPERIOR |
| UREA | $Y = -14.91749 + 8.01178 X$ | 0.30621E 03 | 0.28260E 03 | 0.32982E 03 | |
| CL2MG | $Y = -12.67683 + 8.01178 X$ | 0.16082E 03 | 0.14528E 03 | 0.17637E 03 | |
| M(57:43) | $Y = -14.54551 + 8.01178 X$ | 0.27517E 03 | 0.24783E 03 | 0.30250E 03 | |

| DOSIS RELATIVAS RESPECTO DEL TOXICO UREA | | | | | POTENCIAS RELATIVAS RESPECTO DEL TOXICO UREA | | | | |
|--|-------------|---------------|---------------|--|--|-------------|---------------|---------------|--|
| INTERVALO DE CONFIANZA (NIVEL 95) | | | | | INTERVALO DE CONFIANZA (NIVEL 95) | | | | |
| TOXICO | DOSIS (MG) | LIM. INFERIOR | LIM. SUPERIOR | | TOXICO | POTENCIA | LIM. INFERIOR | LIM. SUPERIOR | |
| | | | | | | | | | |
| CL2MG | 0.27067E 00 | 0.26940E 00 | 0.29964E 00 | | CL2MG | 0.19040E 01 | 0.18590E 01 | 0.19490E 01 | |
| M(57:43) | 0.44430E-01 | 0.39321E-01 | 0.53540E-01 | | M(57:43) | 0.11128E 01 | 0.10946E 01 | 0.11311E 01 | |

HIPOTESIS NULA : ACCION SIMILAR DE LA MEZCLA UREA - CL2MG CON POTENCIA = 0.13887E 01

MEDIDA DEL SINERGISMO = -C.77063E 00 ± 0.84362E-02 (NIVEL 95)

| PORCENTAJE DE RESPUESTA | INTERVALO DE CONFIANZA DEL PROBIT ESPERADO AL NIVEL 95 | DOSIS EFFECTIVA | INTERVALO DE CONFIANZA DE LA DOSIS EFFECTIVA AL NIVEL 95 | |
|----------------------------|---|--------------------|---|---------------|
| | | | LIM. INFERIOR | LIM. SUPERIOR |
| 5 | 3.35479 ± 0.52084E 00 | 0.19084E 03 | 0.16228E 03 | 0.21941E 03 |
| 10 | 3.71927 ± 0.42954E 00 | 0.21186E 03 | 0.18570E 03 | 0.23801E 03 |
| 15 | 3.96357 ± 0.37372E 00 | 0.22733E 03 | 0.20292E 03 | 0.25175E 03 |
| 20 | 4.15854 ± 0.33448E 00 | 0.24043E 03 | 0.21732E 03 | 0.26355E 03 |
| 25 | 4.32581 ± 0.30597E 00 | 0.25227E 03 | 0.23009E 03 | 0.27445E 03 |
| 30 | 4.47600 ± 0.28562E 00 | 0.26340E 03 | 0.24178E 03 | 0.28502E 03 |
| 35 | 4.61512 ± 0.27225E 00 | 0.27415E 03 | 0.25270E 03 | 0.29560E 03 |
| 40 | 4.74707 ± 0.26520E 00 | 0.28474E 03 | 0.26304E 03 | 0.30644E 03 |
| 43.55 | 4.83762 ± 0.26378E 00 | 0.29225E 03 | 0.27010E 03 | 0.31441E 03 |
| 45 | 4.87462 ± 0.26401E 00 | 0.29537E 03 | 0.27296E 03 | 0.31779E 03 |
| 50 | 5.00000 ± 0.26832E 00 | 0.30621E 03 | 0.28260E 03 | 0.32982E 03 |
| 55 | 5.12539 ± 0.27781E 00 | 0.31745E 03 | 0.29210E 03 | 0.34279E 03 |
| 60 | 5.25293 ± 0.29223E 00 | 0.32930E 03 | 0.30165E 03 | 0.35696E 03 |
| 65 | 5.38488 ± 0.31152E 00 | 0.34203E 03 | 0.31141E 03 | 0.37265E 03 |
| 70 | 5.52400 ± 0.33584E 00 | 0.35598E 03 | 0.32162E 03 | 0.39034E 03 |
| 75 | 5.67419 ± 0.36574E 00 | 0.37168E 03 | 0.33262E 03 | 0.41075E 03 |
| 80 | 5.84146 ± 0.40250E 00 | 0.38999E 03 | 0.34488E 03 | 0.43510E 03 |
| 85 | 6.03643 ± 0.44878E 00 | 0.41246E 03 | 0.35927E 03 | 0.46566E 03 |
| 90 | 6.28173 ± 0.51074E 00 | 0.44259E 03 | 0.37763E 03 | 0.50755E 03 |
| 95 | 6.64521 ± 0.60767E 00 | 0.49133E 03 | 0.40552E 03 | 0.57713E 03 |

| PORCENTAJE DE RESPUESTA | INTERVALO DE CONFIANZA DEL PROBIT ESPERADO AL NIVEL 95 | DOSIS EFECTIVA | INTERVALO DE CONFIANZA DE LA DOSIS EFECTIVA AL NIVEL 95 | |
|----------------------------|---|-------------------|--|---------------|
| | | | LIM. INFERIOR | LIM. SUPERIOR |
| 5 | 3.35479 ± 0.63555E 00 | 0.10023E 03 | 0.81924E 02 | 0.11854E 03 |
| 10 | 3.71827 ± 0.54494E 00 | 0.11127E 03 | 0.93843E 02 | 0.12869E 03 |
| 15 | 3.96357 ± 0.48833E 00 | 0.11940E 03 | 0.10264E 03 | 0.13615E 03 |
| 20 | 4.15854 ± 0.44704E 00 | 0.12628E 03 | 0.11005E 03 | 0.14250E 03 |
| 25 | 4.32581 ± 0.41506E 00 | 0.13250E 03 | 0.11669E 03 | 0.14830E 03 |
| 30 | 4.47600 ± 0.38972E 00 | 0.13834E 03 | 0.12285E 03 | 0.15383E 03 |
| 35 | 4.61512 ± 0.36971E 00 | 0.14398E 03 | 0.12869E 03 | 0.15928E 03 |
| 40 | 4.74707 ± 0.35435E 00 | 0.14955E 03 | 0.13432E 03 | 0.16478E 03 |
| 45 | 4.87462 ± 0.34327E 00 | 0.15513E 03 | 0.13983E 03 | 0.17044E 03 |
| 50 | 5.00000 ± 0.33639E 00 | 0.16082E 03 | 0.14528E 03 | 0.17637E 03 |
| 55 | 5.12538 ± 0.33371E 00 | 0.16673E 03 | 0.15074E 03 | 0.18271E 03 |
| 55.60 | 5.14086 ± 0.33356E 00 | 0.16747E 03 | 0.15141E 03 | 0.18353E 03 |
| 60 | 5.25203 ± 0.33537E 00 | 0.17295E 03 | 0.15628E 03 | 0.18962E 03 |
| 65 | 5.38499 ± 0.34175E 00 | 0.17964E 03 | 0.16199E 03 | 0.19728E 03 |
| 70 | 5.52400 ± 0.35327E 00 | 0.18696E 03 | 0.16798E 03 | 0.20594E 03 |
| 75 | 5.67419 ± 0.37070E 00 | 0.19521E 03 | 0.17441E 03 | 0.21601E 03 |
| 80 | 5.84146 ± 0.39541E 00 | 0.20482E 03 | 0.18155E 03 | 0.22810E 03 |
| 85 | 6.03643 ± 0.43000E 00 | 0.21663E 03 | 0.18986E 03 | 0.24340E 03 |
| 90 | 6.28173 ± 0.48033E 00 | 0.23245E 03 | 0.20036E 03 | 0.26454E 03 |
| 95 | 6.64521 ± 0.56472E 00 | 0.25805E 03 | 0.21617E 03 | 0.29993E 03 |

PROBITS EN FUNCIÓN DE LA MEZCLA EN LA PROPORCIÓN 57:43 (NUEVAS ECUACIONES).

| PORCENTAJE DE RESPUESTA | DFL | INTERVALO DE CONFIANZA DE LA DOSIS ESPERADO AL NIVEL 95 | | DOSIS EFFECTIVA | INTERVALO DE CONFIANZA DE LA DOSIS EFFECTIVA AL NIVEL 95 | |
|----------------------------|---------|--|---------------|--------------------|---|---------------|
| | | lim. inferior | lim. superior | | lim. inferior | lim. superior |
| 5 | 3.35479 | ± 0.41855E 00 | | 0.17149E 03 | 0.15086E 03 | 0.19212E 03 |
| 10 | 3.71827 | ± 0.34660E 00 | | 0.19038E 03 | 0.17141E 03 | 0.20334E 03 |
| 15 | 3.96357 | ± 0.21076E 00 | | 0.20428E 03 | 0.18603E 03 | 0.22254E 03 |
| 20 | 4.15954 | ± 0.25313E 00 | | 0.21605E 03 | 0.19786E 03 | 0.23426E 03 |
| 25 | 4.32581 | ± 0.28678E 00 | | 0.22670E 03 | 0.20801E 03 | 0.24538E 03 |
| 26.17 | 4.36201 | ± 0.28656E 00 | | 0.22907E 03 | 0.21020E 03 | 0.24703E 03 |
| 30 | 4.47400 | ± 0.28864E 00 | | 0.23670E 03 | 0.21704E 03 | 0.25633E 03 |
| 35 | 4.61512 | ± 0.29665E 00 | | 0.24635E 03 | 0.22535E 03 | 0.26735E 03 |
| 40 | 4.74707 | ± 0.30930E 00 | | 0.25587E 03 | 0.23312E 03 | 0.27862E 03 |
| 45 | 4.87442 | ± 0.32502E 00 | | 0.26543E 03 | 0.24057E 03 | 0.29029E 03 |
| 50 | 5.00000 | ± 0.34563E 00 | | 0.27517E 03 | 0.24783E 03 | 0.30250E 03 |
| 55 | 5.12533 | ± 0.36820E 00 | | 0.28525E 03 | 0.25508E 03 | 0.31545E 03 |
| 60 | 5.25293 | ± 0.39361E 00 | | 0.29591E 03 | 0.26244E 03 | 0.32938E 03 |
| 65 | 5.38488 | ± 0.42201E 00 | | 0.30735E 03 | 0.27007E 03 | 0.34462E 03 |
| 70 | 5.52400 | ± 0.45383E 00 | | 0.31989E 03 | 0.27817E 03 | 0.36161E 03 |
| 75 | 5.67419 | ± 0.48994E 00 | | 0.33400E 03 | 0.28697E 03 | 0.38103E 03 |
| 80 | 5.84144 | ± 0.53185E 00 | | 0.35045E 03 | 0.29688E 03 | 0.40401E 03 |
| 85 | 6.03443 | ± 0.58249E 00 | | 0.37064E 03 | 0.30860E 03 | 0.43269E 03 |
| 90 | 6.28173 | ± 0.64819E 00 | | 0.39772E 03 | 0.32363E 03 | 0.47180E 03 |
| 95 | 6.64521 | ± 0.74850E 00 | | 0.44151E 03 | 0.34654E 03 | 0.53649E 03 |

mientras que el efecto letal de la mezcla aumenta en un 2 % aproximadamente. Su potencia real ha disminuido cerca del 20 % con relación a la prevista bajo la hipótesis de acción similar, lo que se traduce en una medida del sinergismo de $-0,77063$, significativo al 95 %; es decir, al mezclar Urea y Cl_2Mg en la proporción 57:43, respectivamente, se produce un efecto antagónico.

La figura 2 muestra la representación gráfica de las últimas ecuaciones, con la corrección de paralelismo, incluyendo también la banda de errores de los probits esperados en la mezcla, con la misma zona de estrechamiento que en la figura 1, aunque en todos los niveles de mortalidad se aprecia una disminución de los errores respecto a los obtenidos en la figura anterior.

Tanto en la última serie de valores de la tabla III como en la figura 2, se puede observar que para una dosis cualquiera λ de la mezcla se obtiene una respuesta inferior que para otra $\lambda(p_1 + p_2p_2)$ del tóxico menos potente, lo que pone en evidencia, de por sí, el efecto antagónico deducido. Además, otro índice para medirlo podría ser el valor real de la distancia a que se encuentra la recta de la mezcla respecto de la Urea ($\theta = 0,17$), en lugar de la prevista por la acción similar ($\theta = 0,5$).

Contrastando los resultados que proporcionan los programas POLO (RUSSELL, ROBERTSON y SAVIN, 1977) y SIM-SIN, se deducen idénticas conclusiones en cuanto a las dosis letales al 50 % (DL50) y potencias relativas de los tratamientos, si bien se han observado diferencias notables en el cálculo de errores.

CONCLUSIONES.

Como resultado de lo expuesto a lo largo de este trabajo, se pueden deducir las siguientes conclusiones:

1. El Programa de cálculo SIM-SIN proporciona información suficiente para estudiar de forma detallada la toxicidad de una mezcla bajo la hipótesis de acción similar de sus constituyentes.
2. Se introduce una nueva formulación para el cálculo de errores de las potencias relativas.
3. Se obtienen valores más pequeños de la heterogeneidad, aumentando el número de dosis experimentales y centrando éstas alrededor de la DL50.
4. Cuando se someten huevos de *Ceratitis capitata* WIED. a la acción de una mezcla de Urea y Cloruro de magnesio en la proporción 57:43, respectivamente, se pone de manifiesto la existencia de un efecto antagónico, significativo al 95 %.

Los autores quieren agradecer al Dr. REY ARNÁIZ sus valiosas sugerencias para la redacción de este trabajo; a D. PELEGRÍN ZORRILLA su colaboración, especialmente en la organización de ficheros; a D.^a CONCEPCIÓN GONZÁLEZ la ayuda en el mantenimiento de las poblaciones, y a D. ALFONSO NAVAS la realización de las gráficas.

RESUMEN.

Se presenta aquí un procedimiento estadístico para estudiar la acción conjunta de tóxicos y su aplicación al efecto de la Urea, Cl_2Mg y una mezcla de ambos constituyentes en las proporciones 57:43, respectivamente, sobre huevos de *Ceratitis capitata* WIED.

Con este fin se ha elaborado un programa, llamado SIM-SIN, escrito en FORTRAN IV para la computadora IBM 360/44 (Centro de Cálculo Electrónico, C. S. I. C.).

De los experimentos hechos en el Instituto Español de Entomología (C. S. I. C.) y del cálculo posterior se deduce que la mezcla utilizada presenta un efecto antagónico, significativo al nivel del 95 %.

SUMMARY.

The method about to be present here, is a statistical procedure for studying the toxic joint action and its application to the effect of Urea, Cl_2Mg and a mixture of them on eggs of *Ceratitis capitata* WIED.

For this purpose, we have been set up the program SIM-SIN written in FORTRAN IV, for the computer IBM 360/44 (Centro de Cálculo Electrónico, C. S. I. C.). From experiments carried out in the Instituto Español de Entomología (C. S. I. C.) and subsequent calculus it follows that the mixture presents an antagonistic action at the 95 % of significance.

BIBLIOGRAFÍA

- FINNEY, D. J., 1971.—*Probit analysis*.—3 rd. ed. Cambrigde University Press. London. 333 págs.
- FISHER, R. A. y YATES, F., 1963.—*Tablas estadísticas para investigadores científicos*.—3.^a ed. Aguilar, S. A. Madrid. 131 págs.
- GIL, A. y MUÑIZ, N., 1975.—Aplicación del método de máxima verosimilitud al análisis cuantál.—*An. INIA/Ser. General*, 3: 165-186.
- GIL, A. y MUÑIZ, M., 1979.—Introducción a la respuesta natural en el tratamiento estadístico del análisis cuantál.—*An. INIA/Ser. General* (en prensa).
- MUÑIZ, M. y REY, J. M., 1979.—Comportamiento de *Ceratitis capitata* WIED. ante el tratamiento con formaldehído en la dieta larvaria.—*Graellsia*, 33: 279-308.
- RUSSEL, R. M., ROBERTSON, J. L. y SAVIN, N. E.—POLO: A new computer program for probit analysis.—*Bull. Entomol. Soc. Am.*, 23 (3): 209-213.

Direcciones.

MARIANO MUÑIZ DAZA.
Instituto Español de Entomología.
C/ Pinar, 19. Madrid-6.

ÁNGEL GIL CRIADO.
Centro de Cálculo Electrónico.
C/ Serrano, 142. Madrid-6.